

(49) KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

## KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: 1019820002224 B1

(43)Date of publication of application: 03.12.1982

(21)Application number: 1019790002512

(22)Date of filing: 25.07.1979

(71)Applicant:

Toyama Chemical Co., Ltd.

(72)Inventor:

Kichijima, Horishi  
Kidani, Junko, et al.

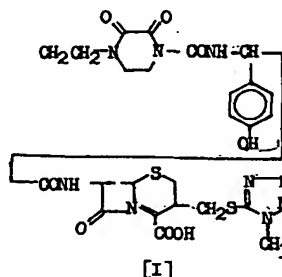
(51)Int. Cl

A61K 31/545

(54) PROCESS FOR PREPARAING PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR RECTAL ADMINISTRATION OF CEPHALOSPORIN

(57) Abstract:

A rectally administrable pharmaceutical compn. contained D-(-)-I or its pharmaceutically acceptable salt, and oily base and a nonionic surfactant and(or) an anionic surfactant and (or) a bile acid salt. This drug was absorbed very well by living bodies and maintains a high blood concn. for a long period of time. Thus, 5g polyoxyethylene oleyl alc. ether was dispersed in 85g corn oil, 10g D-(-)-I added, and the mixt. stirred to a smooth dispersion. Soft gelatin capsules were filled with this dispersion at 1.25g to give a suppository. Extensive use data were tabulated.



Copyright 1997 KIPO

## Legal Status

Date of final disposal of an application (19851014)

Patent registration number (1000202980000)

Date of registration (19851118)

Date of opposition against the grant of a patent (00000000)

Number of trial against decision to refuse (1983201000847)

Date of requesting trial against decision to refuse (19831209)

BEST AVAILABLE COPY

공고특허특1982-0002224

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl. 3  
A61K 31/545

(45) 공고일자 1982년12월03일  
(11) 공고번호 특1982-0002224  
(24) 등록일자

(21) 출원번호	특1979-0002512	(65) 공개번호
(22) 출원일자	1979년07월25일	(43) 공개일자
(73) 특허권자	도야마 가가꾸 고오교 가부시까 가이사 나까노 유즈루 일본국 도오교도 신주꾸꾸 니시신주꾸 3쵸메 2방 5고	
(72) 발명자	기찌지마 히로시 일본국 도야마켄 도야마시 하네 1431-3 기디니 승꼬 일본국 도야마켄 다 카오까시 혼마루마찌 9-5 다니모또 마리꼬 일본국 도야마켄 가미니이가 와궁 오오야마마찌 미무로아라야 691-13 히로시마 하루미쓰 일본국 도야마켄 오야베시 오야베마찌 5-19 사이가와 이사무 일본국 도야마켄 도야마시오오이즈미 나까마찌 7-52	
(74) 대리인	이준구	

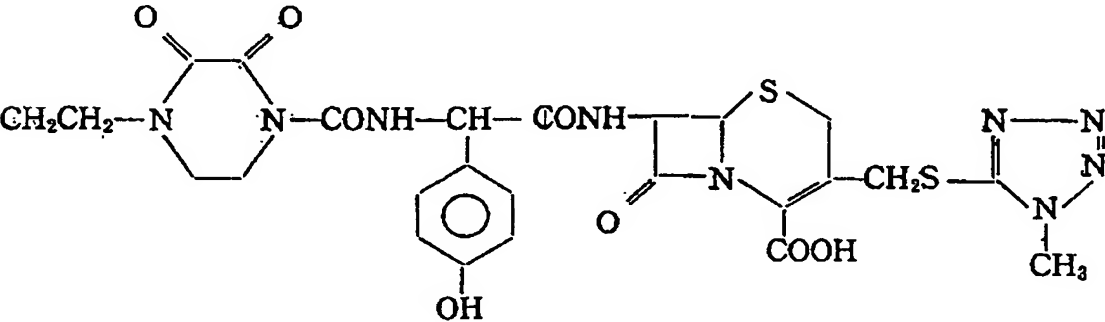
심사관 : 노성현 (책자공보 제753호)

(54) 세파로스포린의 직장 투여용 의약 조성물의 제조 방법

요약  
내용 없음.

명세서  
[발명의 명칭]세파로스포린의 직장 투여용 의약 조성물의 제조 방법[발명의 상세한 설명]본 발명은 직장투여용 세파로스포린의 의약조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

여기서 사용된 세파로스포린은 다음 구조식의 7-[D(-)-α-(4-에틸-2,3-디옥소-1-피페라지닐카르복스아미도)-P-하이드록시페닐 아세트아미도]-3-[5-(1-메틸-1,2,3,4-테트라졸릴)티오메틸-Δ3-세펜-4-카르복실산 및 이들의 약학적으로 무독한 염을 말하며 이들은 사이가와와 공동 연구자들에 의해 개발되었으며 사이가와와 본 발명자 중의 한 사람이다(참조 : 영국 특허 제1,508,071호 및 동제 1,517,098호)



상기 구조식의 화합물을 이후로는 화합물 A로 칭한다. 화합물 A는 그람 양성균 및 그람 음성균에 대해 광범위항균작용을 가지며 특별히 병리적으로 중요한 전염병의 원인이 되는 것으로 잘 알려진 슈도모나스 아에루지노사(Pseudomonas aeruginosa), 크렙실라 뉴모니아에(Klebsiella penumoniae) 및 프로테우스(Proteus) 종에 대해서 효과적인 항균작용을 가지며 박테리아로부터 생성된 β-

BEST AVAILABLE COPY

락타마제에 대해서 매우 안정하다. 그리하여 화합물 A는 인간 전염병에 매우 유용한 치료약물이다.

화합물 A가 약학적으로 무독한 염의 형태로 주사될 때[정맥주사, 근육내주사 또는 적주], 생체에 잘 흡수된다. 그러나 주사는 가정에서 사용하기 불편하고 주사로 인한 고통은 유아에게는 공포를 준다. 이것이 불리한 점이다.

한편 경구투여나 직장투여는 환자에게 공포감을 주지 않고 상당히 간단히 사용될 수 있다. 그러나 화합물 A 또는 그의 약학적으로 무독한 염을 경구투여될 때 생체에 극히 소량 흡수되고 혈중 고농도에 도달할 수 없다. 더우기 본 발명자들은 화합물 A 또는 그의 약학적으로 무독한 염을 직장투여용 약학적 제제를 제조하는 통상적인 기지의 방법에 따라 유성기재 또는 수용성 기재에 분산시켰을 때 이 화합물은 생체 내에 거의 흡수되지 않고 효과도 없었다.

그러므로 본 발명자들은 생체에 잘 흡수될 수 있으며 장시간 높은 혈중 농도를 유지할 수 있는 직장경로에 의해 투여되는 약학적 조성물에 대해서 광범위의 연구를 수행하고 그 결과를 유성기재 및 비이온성 계면활성제 및 또는 음이온 계면활성제 및 또는 담즙산의 염의 혼합물 중 화합물 A 또는 그의 약학적으로 무독한 염의 균일분산물을 직장경로에 의해 투여될 때 화합물 A는 생체내에 잘 흡수되어 혈중 고농도를 얻었다.

본 발명의 목적은 직장 투여용 세파로스포린의 약학적 조성물을 부여하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 직장경로에 의해 투여될 때 생체내에 잘 흡수되어 장시간 높은 혈중농도로 유지될 수 있는 세파로스포린의 약학적 조성물을 부여한다.

본 발명의 또 다른 목적과 이점은 다음의 기술로부터 명백해 질 것이다.

본 발명에 따라 7- [D(-)- $\alpha$ -(4-에틸-2,3-디옥소-1-피페라지닐카르복스아미도)-p-하이드록시페닐아세트아미도] -3- [5-(1-메틸-1,2,3,4-테트라졸릴)티오메틸] - $\Delta^3$ -세펜-4-카르복실산 또는 그의 약학적으로 무독한 염, 유성 기재 및 비이온성 계면활성제 및 또는 음이온 계면활성제 및 또는 담즙산의 염을 함유하는 7- [D(-)- $\alpha$ -(4-에틸-2,3-디옥소-1-피페라지닐카르복스아미도)-p-하이드록시페닐아세트아미도] -3- [5-(1-메틸-1,2,3,4-테트라졸릴)티오메틸] - $\Delta^3$ -세펜-4-카르실산 또는 그의 약학적으로 무독한 염의 약학적 조성물을 부여한다.

본 발명에 따라서 화합물 A의 약학적으로 무독한 염이 사용될때, 특별히 혈중 고농도가 얻어진다. 화합물 A의 약학적으로 무독한 염으로, 나트륨, 칼륨 등과 같은 알칼리금속을 갖는 염, 칼슘, 마그네슘 등 같은 알카리토금속을 갖는 염; 암모늄; 프로카인, 벤질아민, N-벤질- $\beta$ -펜에틸아민, l-에펜아민, 아르지닌, 트리스하이드록시메틸아미노메탄 등과 같은 유기염기를 갖는 염을 예로 들 수 있다.

본 발명에서 사용된 비이온성 계면활성제로 폴리에틸렌글리콜타일의 폴리옥시에틸렌지방산알콜 [예를 들면, 에말겐 120, 에말겐 220, 에말겐 408 및 에말겐 420, (카오 세켄의 상품명); 니콜 BC-15TX, 니콜 BC-20TX 및 니콜 BO-20 (니코 케미칼스의 상품명)], 폴리옥시에틸렌알킬아릴에테르류 [예, 플루로닉 엘 62(아사이덴가의 상품명)]; 지방산 에스테르의 슈가에스테르 [예, 디케이 에스테르 에프-140(다이이찌고교세이아꾸의 상품명)] 등을 예로 들 수 있다. 일반적으로 10 내지 14의 HLB를 갖는 폴리에틸렌글리콜타일의 비이온성 계면활성제는 폴리히드린 알콜 타일의 것이 바람직하다.

음이온 계면활성제로 알킬술페이트 [예, 에멀 10분말(가오 세켄의 상품명)] : 디-알킬술포석신산염 [예, 라퍼졸 B-90(니뽕오일 앤드 패츠 주식회사 상품명)] 을 예로 들 수 있고 담즙산의 염으로 나트륨 타우로글 리콜레이트, 나트륨글리콜레이트, 나트륨타우로 콜레이트 등을 예로 들 수 있다.

본 발명에서 적어도 두개 이상의 전술한 계면 활성제를 혼합물로 사용될 수 있다.

본 발명에서 사용된 비이온성 계면 활성제, 음이온계면활성제 및 담즙산의 염은 유상 기재에 대해 1 내지 20중량%, 바람직하기로는 5 내지 10중량%이다.

본 발명에서 사용된 유상 기재는 통상의 연고제, 좌제등을 제조할 때 사용되는 약학적 활성을 가지는 염기로, 예를 들면 낙화생유, 참기름, 콩기름, 옥배유, 평지기름, 면실유, 캐스터유, 튜바키 유(tubaki oil), 코코넛유, 올리브유, 양귀비 열매유, 카카오버터, 라우린버터, 소기름, 스킨렌, 양모지방(wool fat) 등과 같은 지방 및 오일; 수소첨가와 같은 화반응에 의해 개선했 지방 및 오일류; 바셀린, 파라핀, 실리콘 오일과 같은 무기 오일류; 이소프로필미리스테이트, n-부틸미리스테이트, 이소프로필리놀레이트, 세틸리시놀레이트, 스테아릴시놀레이디에틸세바케이트, 디이소프로필아디페이트, 등과 같은 고지방산 에스테르류; 세틸알콜 스테아릴알콜 등과 같이 은고지방족 알콜류; 밀납, 경납 자펜 왁스 등과 같은 왁스; 스테아린산, 올레인산, 팔미틴산 등과 같은 고지방산과 모든 히드록시기가 에스테르화된 탄소수 12 내지 18개의 천연포화지방산의 트리글리세리드와 히드록시기가 일부 에스테르화 된 전술한 지방산의 트리글리세리드의 혼합물을 예로 들 수 있다. 식용유가 특별히 바람직하다.

이러한 유성기재는 단독으로 또는 두 개 이상의 혼합물로 사용될 수 있다. 사용된 유성기재의 양은 사용된 화합물 A 또는 그의 약학적으로 무독한 염에 대해 1 내지 20배이며 바람직하기로는 2 내지 18배의 양이 바람직하다.

본 발명의 조성물을 제조함에 있어서 비이온성 계면 활성제 및/또는 음이온 계면 활성제 및/또는 담즙산의 염이 처음 유상기재에 분

BEST AVAILABLE COPY

산되고 필요양의 화합물 A 또는 그의 약학적으로 무독한 염을 생성분산액에 가하고 균일하게 분산한다. 그러나 본 발명에서 염기, 계면 활성제 및 세파로스포린을 가하는 순서는 전술한 바에 한정되지 않는다. 화합물 A 및 그의 약학적으로 무독한 염의 입자크기는 바람직하기로는 100 $\mu$ m 이하이다.

이와 같이 수득된 조성물로부터 약학적 제제형태를 제조하는 데에서, 이 조성물은 계면 활성제 및 세파로스 포린이 유상기재에 분산된 통상의 항문좌제, 현탁액 또는 연고제로 되어 연질 캡슐에 넣어지거나 전술한 분산제 또는 연고제를 튜브에 넣고 이것을 사용시에 주입한다. 상기 제제에 토코페롤, BHN, NDGA 등과 같은 산화방지제; 인산, 시트르산, 아스코르빈산, 말론산과 같은 상승효과제, 피복제; 부형제 등을 가할 수 있다.

본 발명의 조성물의 효과적인 투여량은 화합물 또는 그의 약학적으로 무독한 염에 따라 변하고 이와 같은 양의 조성물이 선택되어 전술한 화합물이 주사시 효과 투여량에 1/5 내지 3배로 투여한다.

본 발명은 참고로 실시예를 이하에 예시하였으며 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

[적용실시예] 유상 기재의 혼합물 및 여러가지 계면 활성제 및/또는 담즙산의 염내 화합물 A 또는 그의 나트륨염을 분산시킨 액; 주사용 생리식염수내 화합물 A의 분산액(대조); 물에 화합물 A내 나트륨염의 분산액(대조); 단지 유상기재(낙화생유)내 화합물 A의 분산액(대조); 단지 수용성 염기(프로필렌글리콜)내 화합물 A의 나트륨염의 분산액(대조)를 직장, 경구 또는 주사투여하고 일정시간 경과 후 혈중 농도 변화를 비교하였다.

샘플의 투여방법은 다음과 같다.

직장투여 경우에, 각각 샘플을 원스터 래트(무게 : 350g) 수컷에 15시간 음식을 주지 않고, 샘플을 좌약용 성형물에 넣고 고화시켜 얻은 위캡슐(witepsol) 좌약을 넣거나 작은 주사기를 사용하여 원스터 래트의 항문을 통해 직장내로 투여했다. 투여 후 항문을 외과적 껴매실 제4 내지 6호로 껴매었다.

경구 투여의 경우에 각 샘플을 래트용 손데(sonde)를 사용하여 상기 쥐에 투여했다.

혈중농도 측정은 다음과 같이 수행했다. 래트의 목을 일정시간 간격으로 수술하고 소량의 혈액을 인후 정맥을 통해 채취 시료화했고 그 속의 화합물의 농도를 종래의 생물학적 분석법에 의해 정량적으로 측정했다. 바실루스 섭티리스(Bacillus subtilis) ATCC 6633이 시험 균으로 사용되었고 배양배지는 5g의 펩톤, 3g의 육즙 및 15g의 한천에 물을 가해 전량이 1ℓ되게 하고 pH를 6.2가 되게 만들었다.

사용된 배지(seed layer)의 양은 8ml이었다.

2 $\mu$ g/ml이하 농도를 측정하는데 마이크로코커스 루테우스 ATCC 9341이 시험균으로 사용되었고 배양배지는 10g의 펩톤, 2.5g의 염화나트륨, 5g의 육즙 및 15g의 한천에 물을 가해 전량이 1ℓ로 되게 하고 pH를 6.5되게 만들었다. 채취배지량은 8ml이었다.

혈청을 3000rpm에서 원심분리하여 혈액으로부터 분리하고 페이퍼 디스크 방법으로 16 내지 20시간 동안 37℃에서 배양하여 측정했다. 1%인삼염 완충액(pH 6.0)을 커리브레이션커브용 용액으로 사용하였다.

이 결과를 표 1에 나타냈다.

[표 1][투여된 화합물 A 또는 그의 나트륨염의 양이 100mg/kg이었다.]



BEST AVAILABLE COPY

	구분	시험방법	시험조건			농도 (mg/ml)				
			시험용액	시험용액	시험용액	15분	30분	60분	120분	240분
구분	시험용액	시험용액	시험용액	시험용액	시험용액	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
						0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
						0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
						<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
						0.2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
구분	시험용액	시험용액	시험용액	시험용액	시험용액	21.0	22.0	2.7	1.7	0.5
						2.4	2.3	2.3	2.3	0.7
						20.0	20.0	20.0	7.2	1.7
						18.0	20.0	22.0	14.0	0.4
						10.5	2.5	1.2	0.2	0.1
구분	시험용액	시험용액	시험용액	시험용액	시험용액	20.0	22.0	10.0	1.5	0.3
						11.5	12.5	7.2	1.8	0.3
						12.0	12.7	12.4	2.0	2.4
						21.5	27.0	12.2	1.2	0.1
						12.4	2.2	2.2	0.2	0.4
구분	시험용액	시험용액	시험용액	시험용액	시험용액	12.0	20.0	22.0	24.0	5.4
						12.0	2.4	1.5	0.2	<0.1
						2.4	2.2	0.7	<0.1	<0.1
						5.2	4.2	1.2	0.7	0.2

표 1로부터 명백한 바와 같이 본 발명의 시료 직장으로 투여되었을 때 대조시료가 경구 또는 직장으로 투여했을 때 보다 더 높은 혈중농도에 도달했다.

[제조 실시예 1] 옥배유 85g에 비이온성 계면활성제인 폴리옥시에틸렌 올레일알콜에테르(에말겐 498) 5g을 분산시키고 7- [D(-)-α-(4-에틸-2,3-디옥소-1-피페라지닐카르복사미도)-p-하이드록시페닐-아세트아미도] -3-5-(1-메틸-1,2,3,4-테트라졸릴)티오메틸-Δ<sup>3</sup>-세펜-4-카르복실산 10g을 상기 분산액에 가한후 생성 혼합물을 카르복실산을 교반하여 균일한 분산액으로 만들었다. 이 생성분산액을 연질술당 1.25g씩 충전하여 연질 캡슐 작제를 만들었다.

[제조 실시예 2] 38 내지 45℃의 수욕상에서 80g의 고지방산의 트리글리세리드(위템솔 H-15·다아나마이드 노벨의 상품명)을 녹이고 여기에, 10g의 비이온성 계면활성제 폴리옥시에틸렌 올레일알콜에테르(니콜 BC-20TX)를 녹인 후 10g의 7- [D(-)-α-(4-에틸-2,3-디옥소-1-피페라지닐카르복사미도)-p-하이드록시페닐아세트아미도] -3- [5-(1-메틸-1,2,3,4-테트라졸릴)티오메틸] -Δ<sup>3</sup>-세펜-4-카르복실산을 생성용액에 가하였다. 생성혼합물을 교반하여 균일용액으로 만들고, 이를 응고점 근처의 실온까지 냉각시키고 직장용 작제 성형에 부어 고형 작제를 만든다.

[제조 실시예 3] 80g의 대두유에 10g의 비이온성 계면활성제 폴리옥시에틸렌노닐페닐에테르(니콜 NP 7.5)를 가하고 이를 분산시킨 후 10g의 7- [D(-)-α-(4-에틸-2,3-디옥소-1-피페라지닐카르복사미도)-p-하이드록시페닐아세트아미도] -3- [5-(1-메틸-1,2,3,4-테트라졸릴)티오메틸] -Δ<sup>3</sup>-세펜-4-카르복실산 나트륨을 생성 분산액에 가한다. 이 혼합물을 교반한 후 균일 분산물로 만든다. 실시예 1에서와 같은 방법으로 연질 캡슐제를 만들었다.

[제조 실시예 4] 80g의 옥배유에 10g의 비이온성 계면활성제(에말겐 408)에 가하고 10g의 7- [D(-)-α-(4-에틸-2,3-디옥소-1-피페라지닐카르복사미도)-p-하이드록시페닐아세트아미도] -3- [5-(1-메틸-1,2,3,4-테트라졸릴)티오메틸] -Δ<sup>3</sup>-세펜-4-카르복실산 나트륨을 가한 후 생성혼합물을 교반하여 균일분산물로 만들었다. 이어서 제조실시예 1서와 같은 방법으로 연질 캡슐작제를 만들었다.